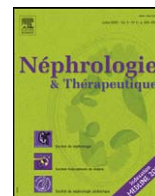




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com



## Article original

# Intérêt du fondaparinux (Arixtra®) en hémodialyse dans les thrombopénies induites par l'héparine de type II (TIH II). À propos d'une nouvelle observation

## *Use of fondaparinux during hemodialysis in heparin-induced thrombocytopenia. About a new observation*

Richard Montagnac<sup>a,\*</sup>, Saïd Brahimi<sup>b</sup>, Pascale Janian<sup>c</sup>, Jean-Pierre Melin<sup>d</sup>,  
 Jean-Philippe Bertocchio<sup>d</sup>, Alain Wynckel<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Service de néphrologie hémodialyse, centre hospitalier de Troyes, 101, avenue Anatole-France, 10003 Troyes cedex, France

<sup>b</sup>Service d'hématologie, centre hospitalier de Troyes, 101, avenue Anatole-France, 10003 Troyes cedex, France

<sup>c</sup>Service de pharmacie, centre hospitalier de Troyes, 101, avenue Anatole-France, 10003 Troyes cedex, France

<sup>d</sup>Service de néphrologie-hémodialyse, CHU de Reims, 51100 Reims cedex, France

## INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
 Reçu le 23 janvier 2010  
 Accepté le 7 juin 2010

## Mots clés :

Hémodialyse  
 Cathéter veineux central  
 Thrombopénie à l'héparine  
 Anticoagulation  
 Antithrombinique  
 Fondaparinux

## Keywords:

Hemodialysis  
 Central venous catheter  
 Heparin-induced thrombocytopenia  
 Anticoagulation  
 Thrombin inhibitor  
 Fondaparinux

## R É S U M É

La thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH II) voit sa prise en charge s'enrichir régulièrement d'antithrombotiques pouvant se substituer à l'héparine mais dont le choix ne fait pas encore l'objet d'un réel consensus, certains ne disposant d'ailleurs encore pas de l'AMM dans cette indication. Le problème se complique encore en cas d'insuffisance rénale du fait de l'élimination de la plupart des produits par le rein. Parmi eux, l'utilisation du fondaparinux sodique, inhibiteur sélectif du facteur X activé, n'a suscité que de rares publications chez les hémodialysés. Jugeant utile que toutes les expériences puissent être connues, nous avons souhaité rapporter cette observation de TIH II chez une patiente hémodialysée que nous avons traitée par cette molécule, non seulement pour l'anticoagulation des séances de dialyse mais aussi comme verrou anticoagulant interdialytique de son cathéter veineux central. Son utilisation nous a paru suffisamment simple (même si sa présentation en seringue pré-remplie nécessite des aménagements pour une administration facilement modulable), sécurisante et économique pour que nous envisagions cet antithrombotique comme une modalité intéressante de substitution d'un traitement héparinique responsable d'une TIH II en hémodialyse. Des études prospectives doivent être menées afin de confirmer ces données favorables encore peu nombreuses et favoriser l'obtention d'une AMM dans cette indication.

© 2010 Association Société de néphrologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## A B S T R A C T

Several alternative anticoagulation drugs are now available for patients with heparin induced thrombocytopenia type II (HIT II). However, their indication is not yet reaching a consensus. Moreover, some of them have not yet their marketing approval. The importantly use in hemodialyzed patients should be taken with caution since most of them are excreted by the kidneys. **The use of fondaparinux, which exerts high anti-Xa activity, is not well documented.** We report here our experience on the use of fondaparinux in an hemodialyzed patient with HIT II, not only as anticoagulation during hemodialysis sessions but also as interdialytic anticoagulation locking solution of her central venous catheter. The use of fondaparinux seems to us simple enough (even if its ready-for-use syringe requires adjustments to deliver the required doses) and its efficacy, safety and economic cost lead us to think that it is an indication of choice for an alternative anticoagulation in hemodialyzed patients with HIT II. Control prospective trials should be performed in order to confirm the preliminary favourable data and to support the proposal of marketing approval in this indication.

© 2010 Association Société de néphrologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : richard.montagnac@ch-troyes.fr (R. Montagnac).

## 1. Introduction

La thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH II) est une pathologie rare mais dont les complications thrombo-emboliques potentiellement graves impliquent d'arrêter immédiatement le traitement héparinique en cours et de le remplacer par un autre antithrombotique. Mais l'on ne dispose que d'un petit nombre d'études randomisées comparant les différents produits de substitution possibles et les niveaux de preuve comme de recommandation sont faibles. L'absence de consensus est encore plus marquée pour les hémodialysés chez qui ces produits, éliminés pour la plupart par voie rénale, sont contre-indiqués.

Chez une patiente hémodialysée, nous avons traité une TIH II, avec succès et sans complication particulière, par le fondaparinux sodique non seulement pour l'anticoagulation des séances de dialyse mais également comme verrou anticoagulant interdialytique de son cathéter veineux central. Considérant que toute expérience mérite d'être rapportée pour étayer réflexions et choix pour d'autres patients, nous avons souhaité rapporter cette observation.

## 2. Observation

En raison d'un sepsis incontrôlable à point de départ kystique, Mme C., 58 ans, au stade terminal de son insuffisance rénale chronique sur polykystose hépatorenale, bénéficie d'une néphrectomie bilatérale en un temps le 31 juillet 2009. L'hémodialyse itérative a été débutée quatre jours plus tôt grâce à un cathéter jugulaire interne droit tunnalisé. Au décours du sepsis, la patiente a présenté une polyradiculonévrite ascendante sans étiquette étiologique, la confinant au lit et motivant le 25 juillet la prescription d'héparine non fractionnée (HNF) par voie initialement sous-cutanée puis intraveineuse. L'anticoagulation des séances de dialyse (HD), réalisées sur un dialyseur de surface 1,8 m<sup>2</sup> à membrane polysulfone E/PVP haute perméabilité, est assurée par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'énoxaparine sodique.

Le 10 août, une TIH II est diagnostiquée devant l'évolution de la numération plaquettaire (Fig. 1), l'agrégation nette des plaquettes témoin en présence d'héparine et de plasma de la patiente, ainsi que la mise en évidence, par méthode Elisa, d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire (FP4). En raison de la non-disponibilité du danaparoiide sodique, le fondaparinux sodique est choisi pour prévenir la survenue d'événements thrombo-emboliques sous la forme d'une injection de 2,5 mg par voie sous-cutanée les jours sans dialyse, pour l'anticoagulation des séances par une injection de 2 mg en bolus intraveineux dans la circulation extracorporelle

(CEC) à chaque branchement, et enfin pour assurer le verrouillage anticoagulant interdialytique du cathéter veineux central. La numération plaquettaire revient à la normale en quelques jours (Fig. 1).

La présentation en seringue pré-remplie de fondaparinux ne permet pas de façon simple, d'une part, d'ajuster l'anticoagulation de la CEC aux résultats de l'activité anti-Xa activé (Xa) et aux événements cliniques éventuels (saignements interdialytiques, mauvaise restitution de la CEC...) et, d'autre part, d'obtenir un volume et une concentration de produit appropriés au volume interne (2 ml) de chacune des deux branches du cathéter veineux central. Aussi avons nous adopté le protocole de préparation suivant : 30 ml de chlorure de sodium à 0,9 % sont prélevés dans une mini poche de 50 ml et jetés ; le volume d'une seringue de 10 mg de fondaparinux est injecté dans les 20 ml restants. Quatre millilitres de cette solution (soit 2 mg de fondaparinux) sont prélevés et injectés en bolus, au branchement, dans le site d'injection de la ligne artérielle. Le mélange pouvant être conservé 24 heures en toute sécurité à température ambiante, le reste de la poche est gardé pendant la séance de dialyse et, à la fin de celle-ci, 2 ml (soit 1 mg de fondaparinux) en sont injectés dans chaque branche du cathéter.

L'activité anti-Xa en gamme fondaparinux a été régulièrement déterminée au branchement, au bout de deux heures et à la fin des séances, en vue d'éventuels ajustements, sans dépasser le seuil maximal que nous avons arbitrairement fixé à 0,7 U anti-Xa/ml par analogie avec ce que nous définissions habituellement comme cible pour le danaparoiide, tant au branchement (taux résiduel 24 heures après l'injection préventive sous-cutanée et avant le bolus de fondaparinux dans la CEC) qu'à la fin des HD. L'évaluation visuelle de la qualité de la restitution du circuit extracorporel ayant constaté quelques fibres coagulées lors d'une séance puis quelques caillots dans le piège à bulles aux trois suivantes, nous avons alors augmenté la dose de fondaparinux de 2 à 2,5 mg pour les branchements. Avec les taux d'activité anti-Xa obtenus (Fig. 2), nous n'avons eu à déplorer ni phénomènes de coagulation excessive au niveau de la CEC, ni d'hémorragies per- ou interdialytiques. Au niveau du cathéter, seuls de petits caillots sans conséquence ont été observés à plusieurs séances, en général dans les deux branches, aisément éliminés à la purge précédant le branchement.

L'abord vasculaire natif créé étant alors fonctionnel, le cathéter veineux central est retiré le 08 décembre et lors des dialyses, le fondaparinux n'est plus administré que par bolus du contenu d'une seringue de 2,5 mg à chaque branchement, sans anomalie clinique ou biologique particulière. La restitution des dialyseurs va pâtir de l'arrêt de l'injection sous-cutanée interdialytique de fondaparinux

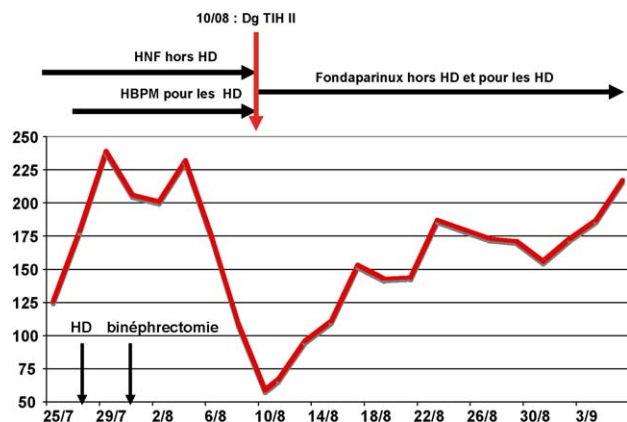


Fig. 1. Évolution de la numération plaquettaire avant et après le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) le 10 août.

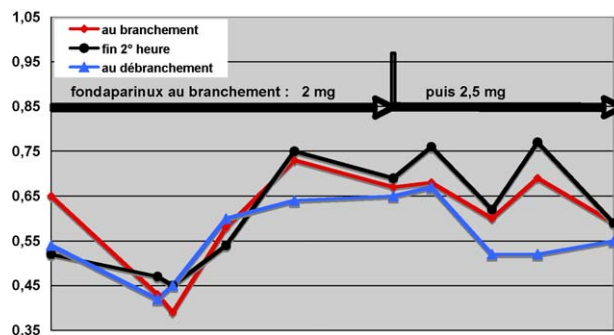


Fig. 2. Évolution des taux d'activité anti-Xa activé (Xa) (en UI/ml, en ordonnées) mesurés du 21 septembre au 04 décembre au branchement, à la deuxième heure et à la fin des séances de dialyse, en fonction des doses de fondaparinux administrées lors de ces séances (2,5 mg étant toujours administrés en sous-cutané les jours interdialytiques).

du fait de la remobilisation satisfaisante de la patiente au terme d'une rééducation active accompagnée de cures intraveineuses d'immunoglobulines humaines normales. Le bolus injecté au branchement devra être alors augmenté jusqu'à 3,5 mg en utilisant à nouveau le mode de préparation précédemment défini.

### 3. Commentaires

Bien que le sepsis prolongé sévère, l'intervention chirurgicale et l'utilisation d'une CEC aient pu induire une thrombopénie, les arguments cinétiques et biologiques plaident dans cette observation, même en l'absence d'accident thrombo-embolique, en faveur d'une TIH II [1,2] :

- survenue brutale d'une thrombopénie absolue et relative (59 000 plaquettes par millimètre cube le 10 août) 16 jours après (en général entre j5 et j21) le début d'une héparinothérapie associant HNF et HBPM (Fig. 1) ;
- correction complète de la numération plaquettaire cinq jours après l'arrêt de ces héparines ;
- mise en évidence, 48 heures après la découverte de cette thrombopénie et l'arrêt de toute forme d'héparine, d'AC anti-FP4 par méthode Elisa et, aux tests fonctionnels plaquettaires, d'une très nette agrégation des plaquettes témoin en présence de trois concentrations différentes d'héparine et de plasma de la patiente.

Situation hautement thrombotique, une TIH II impose, compte tenu de sa gravité potentielle, l'arrêt immédiat et la substitution de toute héparine, que la thrombopénie soit liée à une HNF ou à une HBPM [3–6]. En hémodialyse où des anticorps anti-héparine ont pu être retrouvés jusque chez 12 % des patients [8], il faut également proscrire toute présence, même infime, d'héparine dans les différents dispositifs et procédures : purge du circuit, nature de la membrane de dialyse, verrou anticoagulant des cathétres...

Cette substitution de l'héparine doit se faire par un autre antithrombotique [3,6–11], soit antithrombinique direct, soit inhibiteur du facteur Xa. En l'absence d'AMM, il n'y a encore pas de consensus sur le meilleur choix et l'insuffisance rénale chronique, surtout au stade de suppléance, complique encore ce choix. Celui-ci va se faire plutôt en fonction de la demi-vie et de la facilité de la surveillance car il n'y a pas d'antidote (en attendant les résultats des recherches sur la voie des aptamères), ainsi que de la disponibilité, voire du prix. Cinq molécules dont les niveaux de preuve et de recommandation en matière de TIH ont été établies en 2008 par l'American College of Chest Physicians (ACCP) [12] : le danaparoïde sodique (grade 1B), la lépirudine (grade 1C) et la bivalirudine (grade 2C), dérivées toutes deux de l'hirudine, l'argatroban (grade 1C) et le fondaparinux sodique (grade 2C), ont pu être utilisés en hémodialyse :

- le danaparoïde sodique (ORG 10172 : Orgaran®) [5,6,10,13–16] n'a pas été choisi pour notre patiente du fait des difficultés d'approvisionnement, alors qu'il dispose de l'AMM en matière de TIH et a été jusqu'à présent le plus utilisé en hémodialyse (depuis environ 1993) dans cette indication ;
- l'hirudine [3–11,17–24], initialement extraite de la salive de sangsue, a donné lieu aux analogues que sont la lépirudine (Refludan®), qui bénéficie d'une AMM pour les TIH II, et la bivalirudine qui ne l'a pas encore (la FDA en limite l'indication dans les risques de TIH et les TIH avérées en cardiologie interventionnelle). En grande partie éliminée par le rein, cette molécule voit sa demi-vie très prolongée en cas d'insuffisance rénale (52 heures en dialyse) ce qui nécessite des ajustements posologiques du fait de risques hémorragiques non négligeables qui en limitent l'utilisation chez les dialysés ;

- l'argatroban [4–6,9–11,15,22,25,26,28–35] a été enregistré par la FDA et dispose d'une AMM dans plusieurs pays européens pour les TIH II. En France, il est disponible en ATU. Son intérêt en matière d'hémodialyse est l'absence d'ajustement nécessaire en cas d'insuffisance rénale puisqu'il est éliminé par le foie d'où, en revanche, la nécessité d'adapter sa posologie en cas d'insuffisance hépatique ;
- compte tenu de tous ces éléments, c'est le fondaparinux sodique (Arixtra®) [2,8,25–27,36–49] qui a été retenu dans le cas de notre patiente, même si son utilisation en hémodialyse est encore peu décrite et qu'il n'a d'AMM ni dans la TIH ni pour l'hémodialyse [43–47]. Premier inhibiteur synthétique et sélectif du facteur Xa, il appartient à cette nouvelle classe d'antithrombotiques synthétiques que sont les pentasaccharides de synthèse [48–51]. Il agit en inhibant sélectivement le facteur Xa par l'antithrombine III (AT III) : modifiée par la fixation du fondaparinux sur un site de liaison spécifique, celle-ci fixe le facteur Xa qui n'est alors plus disponible, ce qui interrompt la cascade de la coagulation.

Du fait de sa structure expliquant sa très faible immunogénicité, le fondaparinux n'interagit ni avec le FP4 ni avec le sérum des patients ayant présenté une TIH. Le risque de survenue d'une TIH avec son utilisation paraît ainsi extrêmement limité [2,36,52–54] même si de rares cas de TIH pouvant lui être associée ont été rapportés [27,55–57]. Il paraît donc pouvoir être utilisé à la place de l'héparine dans cette circonstance [10,25,54] et, également, en cas d'allergie aux HNF et HBPM [48] mais, en l'absence de données prospectives suffisantes, la prudence doit rester de mise, surtout en cas d'antécédents de TIH.

Son élimination par le rein nécessite d'ajuster sa posologie en cas d'insuffisance rénale. La dose retenue comme adéquate par différents auteurs est de 0,05 mg/kg de poids pour une séance de quatre heures [45,47], plutôt qu'une dose fixe de 2,5 mg quel que soit le patient ou le dialyseur [46]. Mais cette posologie doit être adaptée aux résultats cliniques et biologiques. La dose qui s'est avérée suffisante pour notre patiente de 67 kg est restée inférieure à ce calcul théorique tant qu'elle bénéficiait également d'une dose sous-cutanée de fondaparinux les jours sans séance, pour s'en rapprocher à l'arrêt de celle-ci. Les taux per- et post-dialytiques que nous avons observés peu élevés par rapport à ceux du début de séance (Fig. 2) pourraient indiquer que le fondaparinux est peut-être adsorbé sur la membrane de dialyse et/ou éliminé par elle, si elle est à haute perméabilité, en raison de son faible poids moléculaire (1728 Da). Par rapport à ceux qui considèrent que la nature de la membrane ne joue pas de rôle [45,47] ou à ceux qui jugent préférables les membranes à flux limité [44–46], nous jugeons souhaitable, du fait de la demi-vie élevée du produit, de surveiller régulièrement les taux d'activité anti-Xa quelle que soit la membrane de dialyse utilisée, afin d'en dépister toute accumulation.

Enfin, au plan économique, l'utilisation du fondaparinux sodique s'est avérée nettement moins onéreuse que celle du danaparoïde, la réduction du coût, pour les mêmes objectifs (CEC et verrou du cathéter), variant d'un facteur 10 à un facteur 28 selon le prix de référence, public ou hospitalier négocié.

### 4. Conclusion

Le fondaparinux sodique nous est apparu, au travers de cette observation qui vient en confirmer d'autres encore peu nombreuses, comme une alternative intéressante de substitution de l'héparine en cas de TIH II chez l'hémodialysé. Des données supplémentaires s'avèrent nécessaires pour confirmer la possibilité de cette utilisation (même si quelques aménagements peuvent s'avérer utiles, pour un cathéter veineux central par exemple) et sa sécurité d'emploi.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J, et al. Diagnostic et gestion des thrombopénies induites par l'héparine. *Rev Mal Respir* 1999;16:961–74.
- [2] Gruel Y, Pouplard C. Physiopathologie des thrombopénies et des thromboses induites par les héparines. *Hématologie* 2002;4:241–52.
- [3] Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;1:1–7.
- [4] Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003;1:31–7.
- [5] O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003;1:61–7.
- [6] Kevin W. Argatroban, a new treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Crit Care Nurse* 2003;23:61–6.
- [7] Kassimatis TI, Apostolou T, Theodoridis T, El Ali M, Hadjiconstantinou V. The use of lepirudin in haemodialysis complicated with heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II) – dosage monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 2006;11:3341–2.
- [8] Borawski J, Zbroch E, Rydzewska-Rosolowska A, Pawlak K, Mysliwiec M. Sulodexide for hemodialysis anticoagulation in heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Nephrol* 2007;3:370–2.
- [9] Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006;4:461–8.
- [10] Girolami B, Girolami A. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2006;8:803–9.
- [11] Seybert AL, Coons JC, Zerumsky K. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: is there a role for bivalirudin? *Pharmacotherapy* 2006;2:229–41.
- [12] Horsch J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American college of chest physicians. Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:715–1055.
- [13] Magnani HN. Orgaran (Danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1997;8:74–81.
- [14] Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;5:990–5.
- [15] Cleveland KW. Argatroban, a new treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Crit Care Nurse* 2003;6:61–6.
- [16] Mahul P, Raynaud J, Favre JP, Jospe R, Décousus H, et al. Thrombopénie à l'héparine sous hémodialyse en réanimation : utilisation d'un héparinoïde de bas poids moléculaire, l'ORG 10172 (Orgaran®). *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;1:29–32.
- [17] Fischer KG, Van de Loo A, Bohler J. Recombinant hirudin (lepirudin) as anticoagulant in intensive care patients treated with continuous hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:S46–50.
- [18] Vanholder RC, Camez AA, Veys NM, Soria J, Mirshahi M, Soria C, et al. Recombinant hirudin: a specific thrombin inhibiting anticoagulant for hemodialysis. *Kidney Int* 1994;6:1754–9.
- [19] Greinacher A, Völpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999;1:73–80.
- [20] Robson R. The use of bivalirudin in patients with renal impairment. *J Invasive Cardiol* 2000;12(Suppl. F):33F–6F.
- [21] Dager WE, White RH. Use of lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia and renal failure requiring hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2001;7–8:885–90.
- [22] Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;4:297–304.
- [23] Gajra A, Vajpayee N, Smith A, Poies BJ, Narsipur S. Lepirudin for anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with continuous renal replacement therapy. *Am J Hematol* 2007;5:391–3.
- [24] Mueller SM, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH. Prefilter bivalirudin for preventing hemofilter occlusion in continuous renal replacement therapy. *Ann Pharmacother* 2009;43:1360–5.
- [25] Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology* 2005;4:271–5.
- [26] Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2007;6:921–6.
- [27] Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: the journey continues. *Ann Pharmacother* 2009;10:1636–46.
- [28] Matsuo T, Kario K, Chikahira Y, Nakao K, Yamada T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia by use of argatroban, a synthetic thrombin inhibitor. *Br J Haematol* 1992;3:627–9.
- [29] Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000;3:318–29.
- [30] Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;14:1838–43.
- [31] Ota K, Akizawa T, Hirasawa Y, Agishi T, Matsui N. Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1623–30.
- [32] Murray PT, Hursting MJ. Heparin-induced thrombocytopenia in patients administered heparin solely for hemodialysis. *Ren Fail* 2006;7:537–9.
- [33] Barginear MF, Donahue L, Allen SL, Budman DR, Bradley T, et al. Heparin-induced thrombocytopenia complicating hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;1:105–7.
- [34] Tang IY, Cox DS, Patel K, Reddy BV, Nahlik L, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2005;2:231–6.
- [35] Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. *Nephron Clin Pract* 2008;2:c80–94.
- [36] Amiral J, Lormeau JC, Marfaing-Koka A, Vissac AM, Wolf M, et al. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997;2:114–7.
- [37] Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl. 2):1–9.
- [38] Samama MM, Gerotziakas GT, Elalamy I, Horellou MH, Conard J. Biochemistry and clinical pharmacology of new anticoagulant agents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;5–6:218–24.
- [39] Parody R, Oliver A, Souto JC, Fontcuberta J. Fondaparinux (ARIXTRA) as an alternative anti-thrombotic prophylaxis when there is hypersensitivity to low molecular weight and unfractionated heparins. *Haematologica* 2003;11:ECR32.
- [40] Dager WE, Andersen J, Nutescu E. Special considerations with fondaparinux therapy: heparin-induced thrombocytopenia and wound healing. *Pharmacotherapy* 2004;7 Pt 2:88S–94.
- [41] Efrid LE, Kockler DR. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2006;7–8:1383–7.
- [42] Grouzi E, Kyriakou E, Panagou I, Spiliotopoulou I. Fondaparinux for the treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 [sous presse].
- [43] Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, Ziemer S, Kieseewetter H, et al. Use of fondaparinux (Arixtra®) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant* 2005;2:444–6.
- [44] Kalicki RM, Aregger F, Alberio L, Lämmle B, Frey FJ, et al. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis. *Thromb Haemost* 2007;6:1200–7.
- [45] Sharathkumar AA, Crandall C, Lin JJ, Pipe S. Treatment of thrombosis with fondaparinux (Arixtra) in a patient with end-stage renal disease receiving hemodialysis therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;8:581.
- [46] Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, Veneti PE, Bamichas GI, et al. Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;4:198–203.
- [47] Coindre JP, Nzeyimana H, Simonin D, Pineau-Vincent F, Tribout B et al. Anticoagulation en hémodialyse chronique par le fondaparinux. Proposition d'un protocole d'utilisation. Comm. 11<sup>e</sup> réunion commune Société francophone de dialyse et société de néphrologie. Toulouse 29/09 au 02/10/2009. Résumé : Néphrologie et Thérapeutique 2009;5: 458–9.
- [48] Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinaÿ P, Casu B, et al. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;2:492–9.
- [49] Ragazzi M, Ferro DR, Perly B, Torri G, Casu B, et al. Conformation of the pentasaccharide corresponding to the binding site of heparin to antithrombin-III. *Carbohydr Res* 1987;1:c1–5.
- [50] Tran AH, Lee G. Fondaparinux for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Ann Pharmacother* 2003;11:1632–43.
- [51] Reynolds NA, Perry CM, Scott LJ. Fondaparinux sodium: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery. *Drugs* 2004;14:1575–96.
- [52] Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, Abdelouahed M, Bara L, et al. Absence of in vitro cross-reaction of pentasaccharide with the plasma heparin-dependent factor of twenty-five patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995;5:1384–5.
- [53] Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, Sheppard JA, Moore JC, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;12:3791–6.
- [54] Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise FX, Bick RL, et al. Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;3:397–407.
- [55] Warkentin T, Mauer B, Aster R. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356:2653–5.
- [56] Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2008;4:779–81.
- [57] Maurer SH, Wilimas JA, Wang WC, Reiss UM. Heparin induced thrombocytopenia and re-thrombosis associated with warfarin and fondaparinux in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2009;3:468–71.